

LOKALANÄSTHETIKA - ALLERGIE
VERGLEICH POSITIVER EPIKUTANTEST- MIT
PRICK- UND INTRAKUTANTEST - REAKTIONEN

MONIKA GERSTMEIER

1987

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München

Direktor Prof. Dr.med. Dr.h.c. O. Braun-Falco

LOKALANÄSTHETIKA - ALLERGIE

Vergleich positiver Epikutantest- mit
Prick- und Intrakutantest-Reaktionen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität München

vorgelegt von
Monika Gerstmeier

aus
Kolbermoor

Jahr
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Th. Ruzicka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. O. Braun-

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.1987

Verzeichnis der Abbildungen

I.	Einleitung	1
1.1.	1.1.1. Aufgabenstellung	1
1.2.	1.2.1. Zielsetzung	2
1.3.	1.3.1. Methodik	3
1.4.	1.4.1. Ergebnisse	4
1.5.	1.5.1. Diskussion	5
1.6.	1.6.1. Zusammenfassung	6
1.7.	1.7.1. Literaturverzeichnis	7
1.8.	1.8.1. Anhang	8
1.9.	1.9.1. Glossar	9
1.10.	1.10.1. Index	10
1.11.	1.11.1. Bibliographie	11
1.12.	1.12.1. Literaturverzeichnis	12
1.13.	1.13.1. Anhang	13
1.14.	1.14.1. Glossar	14
1.15.	1.15.1. Index	15
1.16.	1.16.1. Bibliographie	16
1.17.	1.17.1. Literaturverzeichnis	17
1.18.	1.18.1. Anhang	18
1.19.	1.19.1. Glossar	19
1.20.	1.20.1. Index	20
1.21.	1.21.1. Bibliographie	21
1.22.	1.22.1. Literaturverzeichnis	22
1.23.	1.23.1. Anhang	23
1.24.	1.24.1. Glossar	24
1.25.	1.25.1. Index	25
1.26.	1.26.1. Bibliographie	26
1.27.	1.27.1. Literaturverzeichnis	27
1.28.	1.28.1. Anhang	28
1.29.	1.29.1. Glossar	29
1.30.	1.30.1. Index	30
1.31.	1.31.1. Bibliographie	31
1.32.	1.32.1. Literaturverzeichnis	32
1.33.	1.33.1. Anhang	33
1.34.	1.34.1. Glossar	34
1.35.	1.35.1. Index	35
1.36.	1.36.1. Bibliographie	36
1.37.	1.37.1. Literaturverzeichnis	37
1.38.	1.38.1. Anhang	38
1.39.	1.39.1. Glossar	39
1.40.	1.40.1. Index	40
1.41.	1.41.1. Bibliographie	41
1.42.	1.42.1. Literaturverzeichnis	42
1.43.	1.43.1. Anhang	43
1.44.	1.44.1. Glossar	44
1.45.	1.45.1. Index	45
1.46.	1.46.1. Bibliographie	46
1.47.	1.47.1. Literaturverzeichnis	47
1.48.	1.48.1. Anhang	48
1.49.	1.49.1. Glossar	49
1.50.	1.50.1. Index	50
1.51.	1.51.1. Bibliographie	51
1.52.	1.52.1. Literaturverzeichnis	52
1.53.	1.53.1. Anhang	53
1.54.	1.54.1. Glossar	54
1.55.	1.55.1. Index	55
1.56.	1.56.1. Bibliographie	56
1.57.	1.57.1. Literaturverzeichnis	57
1.58.	1.58.1. Anhang	58
1.59.	1.59.1. Glossar	59
1.60.	1.60.1. Index	60
1.61.	1.61.1. Bibliographie	61
1.62.	1.62.1. Literaturverzeichnis	62
1.63.	1.63.1. Anhang	63
1.64.	1.64.1. Glossar	64
1.65.	1.65.1. Index	65
1.66.	1.66.1. Bibliographie	66
1.67.	1.67.1. Literaturverzeichnis	67
1.68.	1.68.1. Anhang	68
1.69.	1.69.1. Glossar	69
1.70.	1.70.1. Index	70
1.71.	1.71.1. Bibliographie	71
1.72.	1.72.1. Literaturverzeichnis	72
1.73.	1.73.1. Anhang	73
1.74.	1.74.1. Glossar	74
1.75.	1.75.1. Index	75
1.76.	1.76.1. Bibliographie	76
1.77.	1.77.1. Literaturverzeichnis	77
1.78.	1.78.1. Anhang	78
1.79.	1.79.1. Glossar	79
1.80.	1.80.1. Index	80
1.81.	1.81.1. Bibliographie	81
1.82.	1.82.1. Literaturverzeichnis	82
1.83.	1.83.1. Anhang	83
1.84.	1.84.1. Glossar	84
1.85.	1.85.1. Index	85
1.86.	1.86.1. Bibliographie	86
1.87.	1.87.1. Literaturverzeichnis	87
1.88.	1.88.1. Anhang	88
1.89.	1.89.1. Glossar	89
1.90.	1.90.1. Index	90
1.91.	1.91.1. Bibliographie	91
1.92.	1.92.1. Literaturverzeichnis	92
1.93.	1.93.1. Anhang	93
1.94.	1.94.1. Glossar	94
1.95.	1.95.1. Index	95
1.96.	1.96.1. Bibliographie	96
1.97.	1.97.1. Literaturverzeichnis	97
1.98.	1.98.1. Anhang	98
1.99.	1.99.1. Glossar	99
1.100.	1.100.1. Index	100

Meiner Mutter
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Lokalanästhetika - Definition, Geschichte, Anwendungsformen	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Geschichte	1
1.1.3. Techniken der Lokalanästhesie	2
1.1.3.1. Oberflächenanästhesie	2
1.1.3.2. Leitungsanästhesie	3
1.1.3.3. Infiltrationsanästhesie	3
1.1.3.4. Intravenöse regionale Anästhesie	3
1.2. Pharmakologie der Lokalanästhetika	4
1.2.1. Wirkungsmechanismus	4
1.2.2. Chemische Struktur und Struktur-Wirkungs-Beziehung	4
1.2.3. Nebenwirkungen	5
1.2.3.1. Zentralnervöse Reaktionen	9
1.2.3.2. Kardiovaskuläre Reaktionen	9
1.2.3.3. Überempfindlichkeitsreaktionen Definition von Allergie und Pseudo-Allergie	10
1.3. Einteilung allergischer Reaktionen	10
1.4. Methoden zum Nachweis allergischer Erkrankungen	13
1.4.1. Hauttests	13
1.4.1.1. Reibtest	13
1.4.1.2. Pricktest	13
1.4.1.3. Intrakutantest	13
1.4.1.4. Epikutantest	14
1.4.2. Provokationstest	15
1.4.3. In-vitro-Untersuchungen	15
1.5. Zielsetzung	16

2.	Patientengut und Methodik	17
2.1.	Patientengut	17
2.2.	Methodik	18
2.2.1.	Epikutantest	18
2.2.1.1.	Epikutanstandardtest - Technik, Lokalisation, Substanzen	18
2.2.1.2.	Testung der Cainemix-Einzelsubstanzen	20
2.2.1.3.	Beurteilung der Testreaktionen im Epikutantest	20
2.2.2.	Prick- und Intrakutantest	21
2.2.2.1.	Prick-Test - Durchführung und Auswahl der Allergene	21
2.2.2.2.	Intrakutantest	21
2.2.2.3.	Beurteilung der Testreaktionen	22
3.	Ergebnisse	23
3.1.	Ergebnisse des Epikutantests	23
3.1.1.	Ergebnisse des Epikutanstandardtests	23
3.1.2.	Ergebnisse der Testung mit den Cainemix- Einzelsubstanzen	26
3.2.	Ergebnisse im Prick- und Intrakutantest	28
4.	Diskussion der Ergebnisse	33
5.	Literaturübersicht	40
6.	Zusammenfassung	46
7.	Literaturverzeichnis	47

1. Einleitung

1.1. Lokalanästhetika - Definition, Geschichte,
Anwendungsformen

1.1.1. Definition

Unter dem Begriff Lokalanästhetika versteht man Pharmaka, die einen örtlich begrenzten, reversiblen Zustand der peripheren, schmerzvermittelnden Nerven oder ihrer Endigungen herbeiführen, der mit teilweiser oder völliger Unerregbarkeit bzw. Leitungsunfähigkeit einhergeht (51).

1.1.2. Geschichte

Das erste Lokalanästhetikum, das entdeckt wurde, war das Cocain, ein Alkaloid, das in den Blättern des Kokastrauches, *Erythroxylon coca*, enthalten ist. Noch heute kauen Südamerikaner, vor allem in Peru, auf den Blättern dieser Pflanze. Insbesondere Kinder, die in den niederen Stollengängen der Bergwerke arbeiten, machen sich die lokalanästhetische Wirkung dieser Blätter zunutze, um damit ihr Hungergefühl zu unterdrücken.

Das reine Alkaloid wurde zum erstenmal von Niemann 1860 aus den Kokablättern isoliert. 1880 untersuchte von Anrep dessen pharmakologische Wirkung und beobachtete, daß die Haut unempfindlich gegen Nadelstiche war, wenn Cocain subkutan infiltriert wurde. Er forderte daher den Einsatz des Alkaloids als "Lokalanästhetikum" (35). Dieser Untersuchung wurde wenig Aufmerksamkeit geschenkt, sodaß die endgültige Einführung von Cocain in den klinischen Gebrauch erst 1884 erfolgte. Diesen Schritt unternahmen zwei junge Wiener Ärzte, Sigmund Freud und Karl Koller. Freud benutzte Cocain zunächst, um einen Freund von seiner Morphiumsucht zu heilen. Weiterhin entdeckte er im Laufe seiner Untersuchungen, in Zusammenarbeit mit dem Ophtalmologen Koller, daß Cocain einen desensibilisierenden Effekt auf die Cornea aus-

übt, falls es oberflächlich angewendet wird. Damit war der erste Schritt zur Einführung der Lokalanästhesie in die Augenheilkunde getan.

Innerhalb kürzester Zeit kam die Lokalanästhesie nun in der Zahnmedizin und anderen Gebieten der Medizin zur Anwendung. - Man fand jedoch schnell heraus, daß Cocain stark toxische Eigenschaften besitzt und versuchte deshalb, weniger toxische Mittel zu finden.

Bei den ersten Versuchen bildete man das Cocainmolekül nach. Zu den heute gebräuchlichen Lokalanästhetika kam man nicht direkt über die Nachbildung des Cocains, sondern über den 4-Aminobenzoesäureaethylester. Dieser wurde erstmals 1890 als Substanz von Ristert dargestellt und 1902 als Anaesthesin^R (Internationale Bezeichnung Benzocain) eingeführt (8).

Da Benzocain nicht wasserlöslich ist, kann es nur als Oberflächenanästhetikum in Form von Salben oder Pudern verwendet werden. Durch Einführung eines basischen Alkohols in das Benzocainmolekül war ein wasserlösliches Lokalanästhetikum gefunden. Eine solche Substanz ist das 1905 von Einhorn synthetisierte und von Braun in die chirurgische Praxis eingeführte Novocain^R, international Procain genannt (8). Am meisten verwendet werden heute Lokalanästhetika vom Amidtyp (Acylanilide). Der erste Vertreter dieser Gruppe ist das Lidocain, das 1948 von Löfgren synthetisiert wurde (8).

1.1.3. Techniken der Lokalanästhesie

Man unterscheidet vier Applikationsformen.

1.1.3.1. Oberflächenanästhesie

Hierbei werden die Lokalanästhetika auf die Oberfläche aufgetragen (zum Beispiel durch Sprühen oder Pinseln) und diffundieren dann

zu den sensiblen Nervenendigungen.

Das Anwendungsgebiet erstreckt sich auf alle Schleimhäute (Auge, Respirationstrakt, Verdauungstrakt, Urogenitaltrakt) und die serösen Häute der Körperhöhlen (Pleura, Peritoneum, Synovia). Besondere Bedeutung erlangte die Oberflächenanästhesie für endoskopische Eingriffe.

1.1.3.2. Leitungsanästhesie

Das Pharmakon wird durch Injektion an den Nervenstamm gebracht und blockiert die Leitung im Verlauf des afferenten sensiblen Nerven.

Diese Art der Anästhesie wird ebenso wie die im folgenden beschriebene Infiltrationsanästhesie unter anderem häufig in der Zahnmedizin angewandt.

Ein Spezialfall der Leitungsanästhesie ist die Spinalanästhesie mit ihren Modifikationen.

1.1.3.3. Infiltrationsanästhesie

Bei dieser Form wird das Lokalanästhetikum in das Gewebe injiziert. Dort verteilt es sich und gelangt zu den sensiblen Fasern der afferenten Nerven.

1.1.3.4. Intravenöse regionale Anästhesie

Dieses Verfahren wird bei operativen Eingriffen an den Extremitäten angewendet. Nach Anlegen einer Blutleere injiziert man eine bestimmte Menge eines Lokalanästhetikums intravenös.

Die Anästhesie tritt innerhalb von fünf Minuten ein (42).



1.2. Pharmakologie der Lokalanästhetika

1.2.1. Wirkungsmechanismus

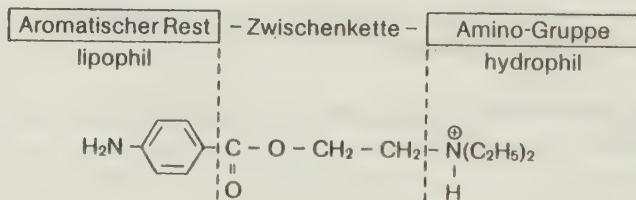
Lokalanästhetika beeinträchtigen oder verhindern die Depolarisationsphase einer Nervenzelle durch Blockade der Natriumkanäle, und stabilisieren somit das Ruhepotential (-60 mV).

Es ist noch nicht sicher bewiesen, ob die Blockierung der Natriumkanäle an der äußeren Zellmembran durch verschiedene Bindungsarten direkt erfolgt oder durch Interaktion mit hydrophoben Membranteilen und nachfolgender Quellung von Phospholipiden zustandekommt (44).

1.2.2. Chemische Struktur und Struktur-Wirkungs-Beziehung

Sämtliche handelsüblichen Lokalanästhetika haben folgende Grundstruktur:

Abbildung 1: Beispiel eines Strukturmodells der Lokalanästhetika



Sie bestehen aus einem aromatischen Ring, einer Zwischenkette und einer substituierten Aminogruppe.

Anhand der Bindung zwischen dem aromatischen Teil und der Zwischenkette unterscheidet man zwei Gruppen von Lokalanästhetika. Einerseits diejenigen mit einer Esterbindung, andererseits jene mit Amidbindung (siehe Abbildung 2 A und 2 B). Die beiden Gruppen unterscheiden sich grundlegend hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik. Die Lokalanästhetika vom Estertyp werden bereits im Plasma von einer Cholinesterase hydrolysiert (40). Dies bedeutet einen beschleunigten

Abbau im Gegensatz zu den Substanzen mit einer Amidbindung, die erst in der Leber metabolisiert werden. Die verschiedenen Abbauewege zeigt Abbildung 3 anhand von Procain (Esterbindung) und Lidocain (Amidbindung).

Durch die hydrolytische Spaltung der Esterbindung entsteht die p-Aminobenzoesäure, die über ein bekanntes Sensibilisierungspotential verfügt (28). Hierbei besteht auch die Möglichkeit einer Kreuzallergie mit anderen sogenannten para-substituierten Molekülen, die allgemein kurz als "Paragruppenallergie" bezeichnet wird (9).

Die pharmakologischen Eigenschaften der Lokalanästhetika können durch geeignete Substitution am Ringsystem oder am Aminoende modifiziert werden. Dadurch können sowohl die anästhetische Potenz als auch die Wirkungsdauer und die Zeit bis zum Wirkungseintritt (Latenzzeit) beeinflusst werden.

Beispiele hierfür sind Procain und Tetracain als Vertreter der Estergruppe, und Mepivacain und Bupivacain aus der Amidgruppe. Tetracain unterscheidet sich vom Procain lediglich durch die Substitution einer Butylgruppe am aromatischen Ring, woraus eine Steigerung der anästhetischen Potenz und der Wirkungsdauer, sowie eine Verlängerung der Latenzzeit resultiert.

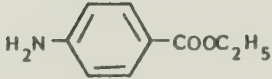
Ebenso entsteht das Bupivacain aus Mepivacain durch das Hinzufügen einer Butylgruppe an das Aminoende, wodurch es ebenfalls zu einer Steigerung der anästhetischen Potenz und der Wirkungsdauer sowie einer längeren Latenzzeit kommt (19).

1.2.3. Nebenwirkungen

Obwohl die Lokalanästhetika direkt an der zu behandelnden Körperstelle injiziert werden, sind lokale Nebenwirkungen selten zu beobachten. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um direkte Injektionsfolgen; am häufigsten treten Hämatome als Folge von Gefäßverletzungen auf.

Sämtliche Lokalanästhetika können jedoch unerwünschte systemische

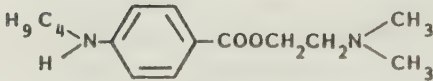
Abbildung 2 A: Lokalanästhetika vom Estertyp



Benzocain
(Anesthesin R)

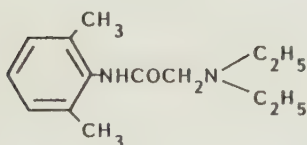


Procain
(Novocain R)

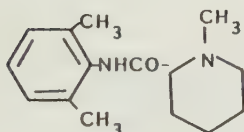


Tetracain
(Pantocain R, Amethocain)

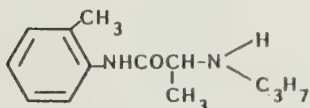
Abbildung 2 B: Lokalanästhetika vom Amidtyp



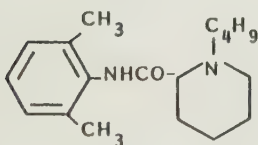
Lidocain
(Xylocain^R, Lignocain)



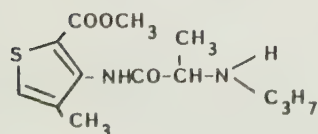
Mepivacain
(Scandicain^R, Meaverin^R)



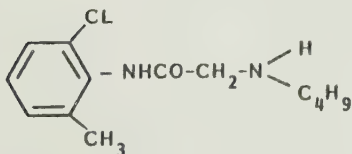
Prilocain
(Xylonest^R, Citanest^R)



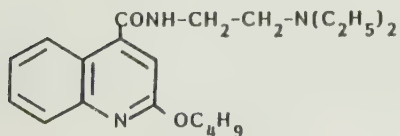
Bupivacain
(Carbostesin^R)



Articain
(Ultracain^R)



Butanilicain
(Hostacain^R)



Percain
(Dibucain, Nupercain^R)

Abbildung 3 A: Enzymatische Hydrolyse des Procains im Plasma

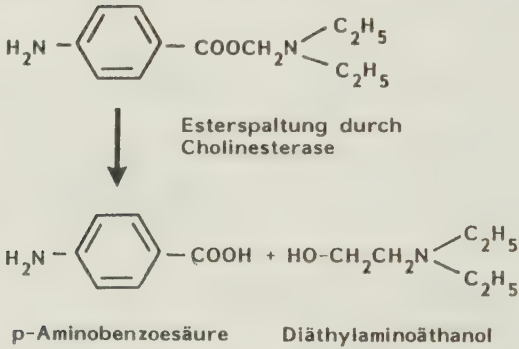
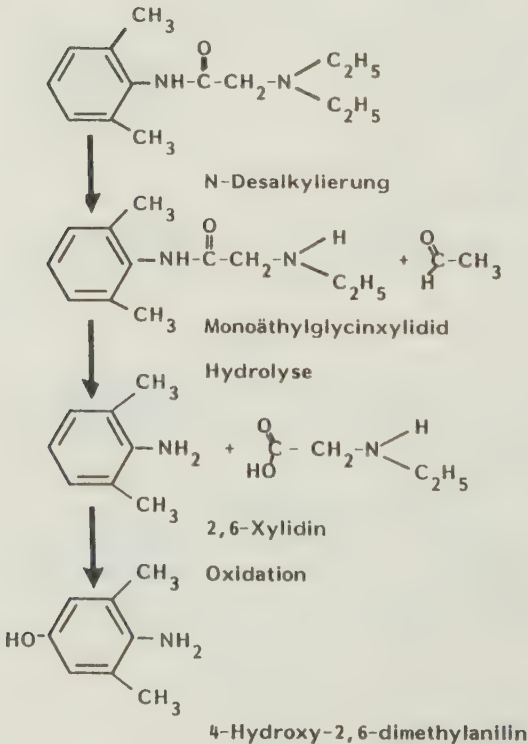


Abbildung 3 B: Enzymatische Hydrolyse des Lidocains in der Leber



Wirkungen hervorrufen.

1.2.3.1. Zentralnervöse Reaktionen

Aufgrund ihrer Molekularstruktur und ihrer Lipophilie passieren Lokalanästhetika leicht die Blut-Hirn-Schranke und reichern sich im Gehirn an. Die Gehirnkonzentration der Lokalanästhetika ist direkt abhängig von deren Blutkonzentration (29). Kommt es infolge erhöhter Resorptionsgeschwindigkeit oder versehentlicher intravasaler Injektion zu einem Anstieg der Blutkonzentration über die bei korrekter Anwendung erreichten Werte hinaus, so treten Überdosierungssymptome auf. Sie zeigen sich als "erregende Wirkung auf das zentrale Nervensystem durch Hemmung inhibitorischer Neurone" (40). Erste Anzeichen einer Überdosierung sind Ruhelosigkeit, Tremor und Angstzustände. Bei einer schweren Vergiftung treten klonische Krämpfe auf, die zur Atemlähmung führen können, mit der Gefahr einer zentralen Hypoxie.

1.2.3.2. Kardiovaskuläre Wirkungen

Lokalanästhetika beeinflussen dosisabhängig die elektrischen und elektromechanischen Vorgänge in der Herzmuskelzelle. Tritt infolge versehentlicher intravasaler Injektion oder erhöhter Resorptionsgeschwindigkeit eine zu hohe Konzentration am Herzen auf, so kann durch Hemmung der Erregungsausbreitung ein totaler atrioventrikulärer Block mit Kammerstillstand auftreten (40).

Die unerwünschte Beeinflussung der AV-Überleitung macht man sich bei der Behandlung von bestimmten Herzrhythmusstörungen zunutzen. Zum Beispiel wird Lidocain bei ventrikulären Tachykardien eingesetzt.

Lokalanästhetika, bzw. ihre Metaboliten sind außerdem in der Lage, die glatte Muskulatur der Gefäße direkt zu beeinflussen und dadurch

eine Veränderung des Strömungswiderstandes herbeizuführen (38). So entsteht zum Beispiel beim Abbau des Procains die vasodilatatorische Substanz Diaethylaminoäthanol.

Darüberhinaus kommt es noch zu einem indirekten, vasodilatatorischen Effekt durch Hemmung der Erregungsausbreitung über autonome Nervenbahnen (29).

1.2.3.3. Überempfindlichkeitsreaktionen

Definition von Allergie und Pseudo-Allergie

Echte allergische Reaktionen als Folge einer Injektion von Lokalanästhetika sind relativ selten. Zwar können Exantheme, akute Urtikaria mit oder ohne Angioödem und Bronchospasmen im Extremfall mit Blutdruckschwankungen bis hin zum anaphylaktoiden Schock (zum Teil mit letalem Ausgang) auftreten (44), der Nachweis einer immunologischen Sensibilisierung im Sinne einer allergischen Reaktion vom Soforttyp (Typ I nach Coombs und Gell (17), siehe auch 1.3) über IgE-Antikörper gelingt jedoch in den wenigsten Fällen. Meist liegen pseudo-allergische Reaktionen vor.

Anders liegen die Dinge bei äußerlicher Anwendung in Form von Salben, Pudern, Sprays oder Zäpfchen; hier handelt es sich um echte Allergien (Typ IV nach Coombs und Gell (17)). Meist wird eine Kontaktallergie durch wiederholtes Auftragen des Allergens hervorgerufen, die sich dann als Ekzem manifestiert. Besonders betroffen sind Ärzte, Zahnärzte und medizinisches Personal (9).

1.3. Einteilung allergischer Reaktionen

Coombs und Gell unternahmen 1963 den Versuch einer Einteilung der allergischen Reaktionen in vier Klassen, die bis heute noch gültig ist (17). Im folgenden werden die vier Reaktionstypen nach Coombs und Gell kurz dargestellt.

Typ I beschreibt die allergische Reaktion vom Soforttyp mit ihrer Maximalform der Anaphylaxie.

Pathophysiologisches Prinzip ist die Freisetzung vasoaktiver Mediatorsubstanzen durch Überbrückung zweier IgE-Moleküle an der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Leukozyten durch das Allergen. Die Reaktion verläuft komplementunabhängig (54).

Klinische Manifestationsformen der Typ-I-Reaktion umfassen Rhinitis allergica, exogen allergisches Asthma bronchiale, bestimmte Formen der akuten Urtikaria und als Maximalreaktion den anaphylaktischen Schock mit Blutdruckabfall und im Extremfall Exitus letalis.

Typ II umfaßt die zytotoxischen Reaktionen wie die hämolytische Anämie, die Agranulocytose und die thrombozytopenische Purpura. Reaktionen vom Typ II sind relativ selten. Man beobachtet hierbei von Antikörpern verursachte unmittelbare Zellschäden (54). Fast immer ist das Komplement im Plasma für die Zellyse direkt verantwortlich. Hierbei existieren zwei Möglichkeiten.

1. Das Antigen ist ein normaler Bestandteil der Zelloberfläche.
2. Das Antigen ist eine Fremdsubstanz, oft ein Hapten, herange-
tragen auf dem Blutwege und an die Oberfläche der Zellen geheftet.
Die zirkulierenden Antikörper reagieren mit den auf den Zelloberflächen sitzenden Antigenen und bewirken eine Agglutination (36).

Typ III: Hierbei entstehen Gewebeschäden durch Antigen-Antikörper-Komplexe, die u.a. eine Aktivierung des Komplementsystems sowie von neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten und Mastzellen auslösen (54). Es sind dabei zu unterscheiden:

1. Die Immunkomplex-Anaphylaxie
2. Die Serumkrankheit, die durch Ablagerung zirkulierender Immunkomplexe im leichten Antigenüberschuß entsteht.
3. Die Arthusreaktion

Typ IV umfaßt die allergischen Reaktionen vom Spättyp.

Eine Typ IV-Reaktion liegt dem allergischen Kontaktekzem, manchen Arzneimittelexanthenen, den Tuberkulinreaktionen, sowie der Abstoßung von Organtransplantaten zugrunde.

Nach Hautkontakt wird das spezifische Hapten durch Bindung an ein epidermales Trägerprotein zum Antigen, welches von den Langerhans-Zellen ("Makrophagen der Epidermis") erkannt wird. Im regionalen Lymphknoten erfolgt die Stimulation spezifisch sensibilisierter T-Lymphozyten, die dann im Organismus zirkulieren und bei erneutem Antigenkontakt zur Proliferation von spezifischen Effektorzellen mit Freisetzung von Lymphokinen (Mediatoren der zellulären Überempfindlichkeit, z.B. chemotaktische Faktoren, mitogene Faktoren, zytotoxische Faktoren etc.) führen (54).

Der Vollständigkeit halber sollte nicht unerwähnt bleiben, daß zu diesen vier Typen allergischer Reaktionen in letzter Zeit noch zwei weitere hinzugefügt wurden.

Typ V beschreibt granulomatöse Reaktionen, die sich zum Beispiel nach Injektion von Fremdsubstanzen im Verlauf von zwei bis fünf Wochen entwickeln. Sie zeichnen sich histologisch durch Epitheloidzell-Granulome aus.

Typ VI bezeichnet eine krankmachende Immunreaktion, die durch die spezifische Antikörperwirkung zustande kommt wie z.B. bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse (54).

Es sollte an dieser Stelle ausdrücklich erwähnt werden, daß diese Einteilung allergischer Reaktionen nur ein stark vereinfachtes Schema darstellt. Im lebenden Organismus laufen meist mehrere Reaktionsmechanismen gleichzeitig ab. Aus didaktischen Gründen hat sich diese Einteilung jedoch als sehr wertvoll erwiesen, und da trotz aller Kritik bisher keine gültigere Klassifikation allergischer Reaktionen erfolgte, wird das Schema nach Coombs und Gell weiterhin international akzeptiert.

Für Lokalanästhetika spielen im wesentlichen anaphylaktoide pseudo-allergische Reaktionen eine Rolle. Darunter versteht man Reaktionen, die eine Symptomatik ähnlich der der Typ I Reaktionen aufweisen, jedoch gelingt kein Nachweis einer immunologischen Sensibilisierung über IgE-Antikörper.

Bei oberflächlich angewendeten Lokalanästhetika sind vor allem Reaktionen vom Typ IV von Bedeutung.

1.4. Methoden zum Nachweis allergischer Erkrankungen

1.4.1. Hauttests

1.4.1.1. Reibtest

Der Reibtest dient zum Nachweis einer Sensibilisierung vom Soforttyp. Hierbei wird die Haut der Unterarmvolarseite mit dem nativen Allergen zehnmal kräftig gerieben (nach Gronemeyer) (zitiert in 54); Kontrollen werden mit Mulltupfern durchgeführt. Dieser Test findet nur Anwendung bei hochgradig sensibilisierten Personen (z.B. bei Tierhaarallergien).

1.4.1.2. Prick-Test

Hier wird ein Tropfen des Allergen-Extraktes auf die Haut aufgetragen. Danach wird die Haut mit einer Prick-Lanzette oder einer spitzen Nadel im schrägen Winkel kurz angestochen und angehoben. Eine Blutung sollte hierbei vermieden werden. Nach 15 Minuten wird die Testlösung abgewischt und die Reaktion abgelesen (54).

1.4.1.3. Intrakutantest

Hier werden 0.03 ml der Allergen-Verdünnung, die durchschnittlich 1/100 der Allergenkonzentration der Prick-Test-Lösung entspricht

(jedoch für einzelne Allergene verschieden!), mit einer Tuberkulin-spritze und Kanülengröße 21 intrakutan injiziert (54). Dabei muß es zur Bildung einer kleinen Quaddel kommen.

Wichtig ist die Durchführung einer positiven (Histamin, Codein) und einer negativen (physiologische Kochsalzlösung) Kontrolle (ebenso wie im Prick-Test). Die Ablesung erfolgt nach 15 - 20 Minuten, sowie nach 48 und eventuell auch nach 72 Stunden.

Bei Verdacht auf eine Arthusreaktion sollte auch eine Ablesung nach 6 Stunden erfolgen. Die Testreaktion wird nach dem Durchmesser von Quaddel und Erythem beurteilt.

1.4.1.4. Epikutantest

Der Epikutantest ist die klassische Methode zur Diagnostik des allergischen Kontaktekzems. Das Allergen wird dabei in entsprechender Verdünnung, zur Vermeidung toxischer Reaktionen, in einer indifferenten Grundlage (meist Vaseline) auf einem Lappchen unter Okklusion auf der Haut fixiert. Nach zwei Tagen wird das Pflaster abgenommen. Die Testreaktion wird üblicherweise nach 48 und 72 Stunden abgelesen, und von 0 bis ++++ bewertet.

Für die Beurteilung positiver Reaktionen ist die Unterscheidung allergischer von toxischen Reaktionen entscheidend.

Toxische Reaktionen sind scharf begrenzt und erreichen ihr Maximum nach 24 bis 48 Stunden. Sie sind auch bei einem großen Prozentsatz (> 20 %) von gesunden Personen positiv. Die toxischen Reaktionen sind durch ihren Decrescendo-Charakter gekennzeichnet: Nach Abnahme des Testpflasters nimmt die Reaktion infolge des fehlenden Kontakts mit der toxischen Substanz ab.

Demgegenüber sind allergische Reaktionen durch Streuung außerhalb der Kontaktstelle von Haut und Allergen sowie durch ihren Crescendo-Charakter gekennzeichnet. Auch nach Abnahme des Testpflasters kommt es üblicherweise zur Verstärkung der Reaktion mit einem Maximum nach 48 bis 72 Stunden. Allergische Reaktionen

treten nur bei einem kleinen Anteil getesteter Personen auf.

Neben toxischen Reaktionen kann die Ablesung der Testergebnisse auch durch andere Faktoren wie Pflasterreizung, Pflasterallergie und andere verfälscht sein. (52)

1.4.2. Provokationstest

Hierunter versteht man die Exposition eines betroffenen Organs mit dem fraglichen Allergen. Die wichtigsten Provokationstestungen sind:

Konjunktivale
Nasale
Bronchiale
Orale
Subkutane Provokation.

Da der Provokationstest das Risiko einer schweren allergischen Reaktion für den Patienten beinhaltet, sollte er nur nach sorgfältiger Indikationsstellung und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden.

1.4.3. In-vitro-Untersuchungen

Zusätzlich zu den in-vivo-Methoden gibt es eine Reihe von in-vitro-Untersuchungen zum Nachweis allergischer Reaktionen, die hier nur kurz erwähnt werden sollten, da sie für die Diagnostik der meist pseudo-allergischen Reaktionen bei Lokalanästhetika keine Rolle spielen.

Man unterscheidet zwischen spezifischen und unspezifischen Testmethoden, außerdem zwischen serologischen und zellulären Techniken. Zur Diagnostik von Sofort-Typ-Reaktionen sind vor allem die Methoden zum Nachweis von Gesamt-IgE im Serum (RIST, PRIST), sowie zum Nachweis spezifischer Antikörper (RAST) der Klasse IgE

von Interesse.

1.5. Zielsetzung

Auf ein und dieselbe Substanz können verschiedene Personen mit unterschiedlichen Reaktionstypen (Soforttyp, Spättyp, allergisch, pseudo-allergisch) reagieren. Inwiefern ein Zusammenhang zwischen diesen verschiedenen Reaktionstypen besteht, ist Gegenstand dieser Arbeit.

Es stellt sich die Frage, ob bei Personen mit bekannter Allergie vom Spättyp im Epikutantest eine allergische Reaktion vom Soforttyp gegen dasselbe Allergen im Kutantest erfaßbar ist.

Fraglich bleibt auch, inwieweit die Applikationsform eine Rolle bei der Manifestation der allergischen Reaktion spielt.

In der allergologischen Praxis wird man mit diesem Problem häufig gerade auch bei der Anwendung von Lokalanästhetika konfrontiert, denn ein nicht unbeträchtlicher Prozentsatz der getesteten Patienten zeigt bei der Standardepikutantestung eine Kontakt-sensibilisierung gegen Lokalanästhetika. Während die äußerliche Anwendung solcher Pharmaka gewöhnlich entbehrlich ist, wird man auf die Injektions-Lokalanästhetika bei operativen Eingriffen kaum verzichten können. Das Risiko einer systemischen Reaktion bei dieser Patientengruppe wurde bislang nicht klar definiert. Dies ist umso erstaunlicher, als bei Injektion des Allergens die theoretische Möglichkeit schwerer anaphylaktoider Zwischenfälle besteht.

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit war die Frage nach dem Risiko allergischer Reaktionen nach Injektion von Lokalanästhetika bei Personen mit nachgewiesener Kontaktallergie gegenüber diesen Pharmaka. Diese Frage konnte allerdings in der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden. In einem ersten Schritt wurden unterschiedliche Hauttestverfahren verglichen. Zu diesem Zweck wurde von uns ein Patientengut mit bekannter Kontaktallergie gegenüber Lokalanästhetika mittels Prick- und Intrakutantestung nachunter-

sucht und ein Vergleich der Sofort- und Spättyp-Reaktionen angestellt. Ebenso wurde die Abhängigkeit der Testreaktionen vom Applikationsweg des Allergens untersucht. Die für die Praxis entscheidende Provokationstestung wurde an unserem Patientengut nicht durchgeführt.

2. Patientengut und Methodik

2.1. Patientengut

Das Hauptkriterium bei der Auswahl der Patienten war die positive Reaktion auf Benzocain, Cainemix oder beide Substanzen, festgestellt bei einer Epikutan-Testung in der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München (zur Durchführung und den verwendeten Testsubstanzen siehe 2.2.1.1.).

Ausgesucht wurden solche Patienten, die zwischen 1982 und 1985 in der Allergieabteilung der Dermatologischen Klinik epikutan getestet wurden und deren Wohnort in München und Umgebung lag.

170 Patienten, die die obigen Kriterien erfüllten, wurden angeschrieben, wovon 104 der Aufforderung zu einer Nachuntersuchung nachkamen.

Unter diesen 104 Patienten waren 67 Frauen und 37 Männer. Es erschienen also etwa doppelt so viele Frauen, wie Männer, obwohl bei Einbestellung ein annähernd ausgeglichenes Verhältnis bestand. Die Frauen waren zwischen 17 und 85 Jahre alt, der Häufigkeitsgipfel lag bei etwa 35 bis 45 Jahren. Die Männer waren im Alter zwischen 19 und 79 Jahren, mit einer Spitze bei 40 bis 45 Jahren. (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Verteilung der Patienten auf die Jahre 1982 bis 1985
=====

Jahr	Frauen	Männer	Gesamt
1982	16	6	22
1983	11	12	23
1984	18	12	30
1985	22	7	29
Gesamt	67	37	104

2.2. Methodik

2.2.1. Epikutantest

2.2.1.1. Epikutanstandardtest - Technik, Lokalisation, Substanzen

Alle 104 Patienten wurden zwischen 1982 und 1985 einem Epikutantest entsprechend international üblichen Routinetechniken unterzogen. Bei der Testung wurde der Standard-Test der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, der sich weitgehend am Testblock der ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) orientiert (siehe Tabelle 2), verwendet.

Die Testmaterialien wurden bis 1984 auf Alu-Test-Folien, danach auf Finchambers auf Scanpor^R-Pflaster (Firma Hermal Chemie) getestet.

Die Technik des Epikutantests entspricht dem in Kapitel 1.4.1.4., Seite 14, beschriebenen Vorgehen.

Tabelle 2: Standardblock der Allergie-Abteilung der Dermatologischen
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Substanz	Konzentration %
001 Neomycinsulfat	20
002 Kaliumdichromat	0,5
003 Lanolinalkohole	30
004 Mercaptomix	1
005 Cainemix *	7
006 Nickelsulfat	5
007 Phenylmercuriborat	0,025
008 p-Phenylendiamin	1
009 Kobaltchlorid	1
010 Perubalsam	25
011 Thiurammix	1
012 Vioform	5
013 Parabene	15
014 Naphthylmix	1
015 Gentamycinsulfat	20
016 PPD-Mix	0,6
017 Mafenid	10
018 Eucerin anhydrid	100
019 Terpentinperoxid	0,3
020 Formaldehyd	2
021 Kolophonium	20
022 Sublimat	0,1
023 Epoxidharze	1
024 Benzocain	5
025 Fragrance Mix	16
026 Ethylendiamin	1
027 Vaseline	

* Cainemix enthält: Procainchlorid 1 %
Percainchlorid 1 %
Amethocainchlorid 1 %
Benzocain 5 %

2.2.1.2. Testung der Cainemix-Einzelsubstanzen

Bei 63 Patienten wurde eine Nachtestung der Substanzmischung Cainemix durchgeführt, bei 34 Personen war eine solche Testung nicht möglich. Die Technik dieser Testung entsprach der der Epikutanstandardtestung.

Bei den vier Substanzen handelte es sich um einen Vertreter der Amidgruppe, Percain, und drei Vertretern der Estergruppe (siehe Tabelle 3). Als indifferente Grundlage diente auch hier, wie bereits beim Epikutanstandardtest, Vaseline.

Tabelle 3: Einzelsubstanzen der Cainemix-Testmischung

Substanz	Konzentration (%)	Chemische Bindung
Procainchlorid	1	Esterbindung
Percainchlorid	1	Amidbindung
Amethocainchlorid	1	Esterbindung
Benzocain	5	Esterbindung

2.2.1.3. Beurteilung der Testreaktionen im Epikutantest

Die Einteilung der Testreaktionen erfolgte in Anlehnung an H.J. Bandmann, W. Dohn (9) von Ø bis ++++.

Ø	negativ
+	Erythem und geringes Infiltrat
++	Erythem und Papeln
+++	Erythem, Papeln, Bläschen
++++	Blasen und Erosionen

2.2.2. Prick- und Intrakutantest

2.2.2.1. Prick-Test - Durchführung und Auswahl der Allergene

Alle Patienten wurden einem Prick-Test von sieben Lokalanästhetika unterzogen. Die Durchführung des Tests erfolgte wie unter 1.4.1.2. beschrieben. Als positive und negative Kontrollen dienten Histamin bzw. physiologische Kochsalzlösung.

Bei den sieben Lokalanästhetika handelte es sich um

Procain	_____	als Vertreter der Estergruppe
Lidocain	-----	
Mepivacain		
Bupivacain		
Prilocain		— als Vertreter der Amidgruppe
Butanilicain		
Carticain	_____	

Zur Verwendung kamen die vom Hersteller angebotenen Lösungen mit den jeweiligen Konservierungsstoffen (siehe Tabelle 4).

2.2.2.2. Intrakutantest

Alle Substanzen, bei denen sich im Prick-Test nach 15 Minuten keine Reaktion zeigte, wurden anschließend intrakutan getestet (zur technischen Durchführung des Intrakutantests siehe Kapitel 1.4.1.3., Seite 13).

Die Ablesung erfolgte nach 15 Minuten zur Beurteilung der Sofort-Reaktionen und nach 48 und 72 Stunden, zur Erfassung von Spät-Reaktionen.

Substanzen, die eine positive Sofort-Reaktion im Intrakutantest ergaben, wurden in der Verdünnung von 1:10 nachgetestet.

Tabelle 4: Lokalanästhetika für Prick- und Intrakutantestung

Handelsname/Firma	Wirkstoff (mg/ml)		Konservierungsstoff (mg/ml)	
Novocain ^R / Hoechst AG	Procain	10	Trichlorisobutylalkohol	1
Scandicain ^R / Astra Chemicals GmbH	Mepivacain	10	Methylparaben	1
Carbostesin ^R / Astra Chemicals GmbH	Bupivacain	5	in isotoner wäßriger Lösung	
Xylonest ^R / Astra Chemicals GmbH	Prilocain	10	Methylparaben	1
Hostacain ^R / Hoechst AG	Butanilicain	10	p-Hydroxybenzoesäure- methylester	1
Ultracain ^R / Hoechst AG	Carticain	20	p-Hydroxybenzoesäure- methylester	1
Xylocain ^R / Astra Chemicals GmbH	Lidocain	10	Methylparaben	1
Alle Substanzen ohne Adrenalin-Zusatz!				

2.2.2.3. Beurteilung der Testreaktionen

Die Beurteilung der Reaktionen von Prick- und Intrakutantest erfolgte in Anlehnung an J. Ring (54) nach dem Durchmesser von Quaddel und Erythem (siehe Tabelle 5). Bei der Spätreaktion wurde die Größe des Infiltrates berücksichtigt.

Tabelle 5: Beurteilung der Testreaktionen im Prick- und Intrakutantest

Beurteilung	Prick (mm ϕ)		Intrakutan (mm ϕ)	
	Quaddel	Erythem	Quaddel	Erythem
$\emptyset$	0	3	3	5
+	2-3	3-5	3-5	5-10
++	3	6-10	6-10	11-20
+++	4-6	11-20	11-15	21-40
++++	>6, mit Pseudopodien		>15, mit Pseudopodien	

Rötungen unter 3 mm Durchmesser, sowie alle Reaktionen, die sich nicht deutlich von der Reaktion auf physiologische Kochsalzlösung unterschieden, wurden als negativ gewertet. Quaddeln ohne Erythem unter 3 mm Durchmesser, sowie Erytheme ohne Quaddeln unter 5 mm Durchmesser wurden als fraglich positiv (+) angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse des Epikutantests

3.1.1. Ergebnisse des Epikutanstandardtests

Alle 104 ausgewählten Patienten wurden in den Jahren 1982 bis 1985 dem Epikutanstandardtest unterzogen. Davon reagierten 34 Probanden nur auf Cainemix, 7 nur auf Benzocain und 63 auf beide Substanzen. Die Stärke der Reaktionen reichte von + bis ++++ (zur Definition der Reaktionsstärken siehe Kapitel 2.2.1.3., Seite 20).

Von den 63 Patienten, die auf beide Substanzen reagierten, zeigten

25 nur leichte Reaktionen auf Cainemix und Benzocain, zwei Patienten reagierten auf beide Lokalanästhetikamischungen sehr stark, die übrigen zeigten mittlere Reaktionsstärken.

Bei den sieben Probanden, die nur auf Benzocain reagierten, zeigten sich in sechs Fällen einfach positive und bei einem eine zweifach positive Reaktion.

Auf Cainemix reagierten 21 nur leicht und einer sehr stark, die übrigen lagen mit ihren Reaktionen zwischen diesen Extremwerten. Eine genaue Auflistung dieser Ergebnisse zeigt Tabelle 6.

Bei 34 der 104 Patienten zeigte sich im Epikutanstandardtest nur eine monovalente Sensibilisierung auf Lokalanästhetika. Bei 52 Probanden ergab sich zusätzlich eine oligovalente Sensibilisierung auf bis zu drei weitere Substanzen des Testblocks und 18 Patienten reagierten auf mehr als drei weitere Allergene (polyvalente Sensibilisierung) (siehe auch Tabellen 7 und 8).

Hierbei fiel die Häufigkeit der Sensibilisierung gegen p-Phenylendiamin auf (36/104), wobei die Reaktionen gegen die übrigen Vertreter der sogenannten Paragruppe wesentlich seltener waren.

Tabelle 6: Reaktionen auf Lokalanästhetika im Epikutanstandardtest

Reaktion auf eine Substanz

Stärke	Benzocain	Cainemix
+	6	21
++	1	8
+++	0	4
++++	0	1

Reaktion auf Cainemix und Benzocain

B \ C	+	++	+++	++++
+	25	5	3	0
++	1	11	3	1
+++	0	6	5	0
++++	0	0	1	2

Tabelle 7: Reaktionen im Epikutanstandardtest

Testsubstanz	Anzahl der Reaktionen
--------------	-----------------------

001	Neomycinsulfat	10
002	Kaliumdichromat	12
003	Lanolinalkohole	28
004	Mercaptomix	3
005	Cainemix	97
006	Nickelsulfat	5
007	Phenylmercuriborat	1
008	p-Phenylendiamin	36
009	Kobaltchlorid	3
010	Perubalsam	16
011	Thiurammix	2
012	Vioform	2
013	Parabene	6
014	Naphtylmix	4
015	Gentamycinsulfat	8
016	PPD-Mix	2
017	Mafenid	13
018	Eucerin anhydrid	11
019	Terpentinperoxid	3
020	Formaldehyd	7
021	Kolophonium	9
022	Sublimat	4
023	Epoxidharze	4
024	Benzocain	70
025	Fragrance Mix	17
026	Ethylendiamin	2
027	Vaseline	0

Tabelle 8: Anzahl der Reaktionen im Epikutanstandardtest
=====

Reaktion nur auf Lokalanästhetika	34
Reaktion auf höchstens 5 Testsubstanzen (incl. Lokalanästhetika)	52
Reaktion auf mehr als 5 Testsubstanzen (incl. Lokalanästhetika)	18
Patienten gesamt	104

3.1.2. Ergebnisse der Testung mit den Cainemix-Einzelsubstanzen

Bei 63 der 97 Patienten, die bei der Standardtestung auf Cainemix reagiert hatten, wurde eine Testung mit den Einzelsubstanzen des Cainemix durchgeführt.

Dabei zeigten elf Personen (verteilt auf die Jahre 1982 bis 1985) bei der Testung der Einzelsubstanzen keine Reaktionen.

47 Patienten reagierten nur auf eine der vier Substanzen, davon 36 auf Benzocain, acht auf Amethocain und drei auf Percain.

Fünf Probanden reagierten auf zwei Substanzen; drei reagierten auf Procain und Benzocain, einer auf Percain und Benzocain und einer auf Amethocain und Percain.

Die Ergebnisse zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Ergebnisse der Testung mit den Cainemix-Einzelsubstanzen
 (bei Patienten mit positiven Reaktionen auf Cainemix
 bei einer Standardtestung zwischen 1982 und 1985)

Jahr	Keine Reaktion	Reaktion auf eine Substanz			
		Pro	Per	Ame	Ben
1982	1	0	0	1	9
1983	4	0	1	4	8
1984	1	0	1	2	12
1985	5	0	1	1	7
Gesamt:	11	0	3	8	36

Jahr	Reaktion auf zwei Substanzen		
	Ben/Pro	Ben/Per	Ame/Per
1982	2	0	0
1983	1	0	1
1984	0	1	0
1985	0	0	0
Gesamt:	3	1	1

Pro = Procain; Per = Percain; Ame = Amethocain; Ben = Benzocain

3.2. Ergebnisse im Prick- und Intrakutantest

Im Pricktest war nach 15 Minuten bei keinem einzigen der 104 Patienten eine positive Reaktion auf eines der sieben Lokalanästhetika festzustellen. Ebenso zeigte keiner der 104 Patienten eine Spät-Reaktion beim Pricktest. Alle 104 Probanden reagierten aber positiv auf Histamin (Tabelle 10).

Im Intrakutantest zeigten sich positive Reaktionen nur bei zwei Substanzen, Procain und Butanilicain.

Positive Reaktionen auf Procain (nach 15 Minuten) wiesen neun Personen auf. Als positiv wurden nur solche Reaktionen gewertet, die auch bei der Verdünnung von 1:10 nachweisbar waren (siehe Testdurchführung Kapitel 2.2.2.2., Seite 21).

Nach zwei Tagen war bei fünf von diesen neun Patienten eine positive Spät-Reaktion in Form eines Infiltrates zu sehen, die jedoch nur bei der Testung mit konzentrierter Procainlösung, nicht dagegen mit der Verdünnung, auftrat (siehe Tabelle 12).

Bei vier weiteren Patienten, die keine positive Sofort-Reaktion zeigten, ergab sich nach zwei Tagen eine positive Spät-Reaktion.

Zusammengefaßt ergab die Intrakutantestung mit Procain folgende Ergebnisse:

Positive Sofort-Reaktionen traten bei insgesamt neun von 104 Patienten auf.

Positive Spät-Reaktionen traten ebenfalls bei neun von 104 Patienten auf, davon bei fünf mit positiver und vier mit negativer Sofort-Reaktion.

Positive Reaktionen auf Butanilicain zeigten drei Patienten nach 15 Minuten. Sie reagierten auch auf die Verdünnung mit einer Sofort-Reaktion. Bei keinem der drei Probanden konnte eine Spät-Reaktion beobachtet werden.

Zwei der drei Patienten reagierten auch auf Procain mit einer Sofort-Reaktion (siehe Tabelle 13).

Fraglich positive Reaktionen nach 15 Minuten konnten bei weiteren 41 Patienten festgestellt werden. Diese Patienten zeigten nur einfach

positive Reaktionen auf unverdünnte Lokalanästhetikalösungen. Bei den Verdünnungen von 1:10 konnte keine Reaktion mehr festgestellt werden. Eine Spät-Reaktion trat bei keinem dieser Probanden auf.

20 Patienten zeigten die fragliche Reaktion bei Procain, 18 bei Butanilicain, einer bei Mepivacain, einer bei Bupivacain und einer bei Prilocain (siehe Tabelle 11).

Bei den fraglich positiven Fällen handelt es sich wahrscheinlich um initiative Reaktionen, die deshalb in der weiteren Auswertung unberücksichtigt blieben. Solche Reaktionen werden auch bei ca. 40 % von Kontrollpersonen beobachtet (55).

Zusammengefaßt ergab die Intrakutantestung folgende Ergebnisse:

Positive Sofort-Reaktionen traten bei zehn Patienten von 104 auf. Davon reagierten sieben Patienten nur auf Procain, einer nur auf Butanilicain und zwei auf beide Substanzen.

Positive Spät-Reaktionen traten bei neun von 104 Patienten auf, davon bei fünf mit positiver und vier mit negativer Sofort-Reaktion. Bei zwei dieser neun Patienten ergaben sich anamnestisch Hinweise auf Unverträglichkeiten (Schwindelgefühle, Schweißausbrüche, Ohnmachtsanfälle) bei zurückliegenden Injektionen von Lokalanästhetika beim Zahnarzt. Die Anamnese der übrigen sieben Patienten war unauffällig.

Spät-Reaktionen wurden ausschließlich mit Procain, nicht dagegen mit Butanilicain erhalten.

Siehe auch Tabelle 14 und Abbildung 4.

Tabelle 10: Reaktionen auf Histamin im Pricktest

Reaktionsstärke	Anzahl der Patienten
+	33
++	63
+++	8
++++	0
Gesamt: 104	

Tabelle 11: Fraglich positive Reaktionen im Intrakutantest
nach 15 Minuten

Substanz	Patienten von				Patienten Gesamt
	1982	1983	1984	1985	
Procain	4	5	6	5	20
Butanilicain	4	6	5	3	18
Mepivacain	0	0	1	0	1
Bupivacain	0	1	0	0	1
Prilocain	0	0	1	0	1
Gesamt					41

Tabelle 12: Positive Reaktionen auf Procain im Intrakutantest

	SPÄT-REAKTIONEN		GESAMT
	positiv	negativ	
positiv	5	4	9
SOFORT-REAKTIONEN			
negativ	4	91	95
GESAMT	9	95	104

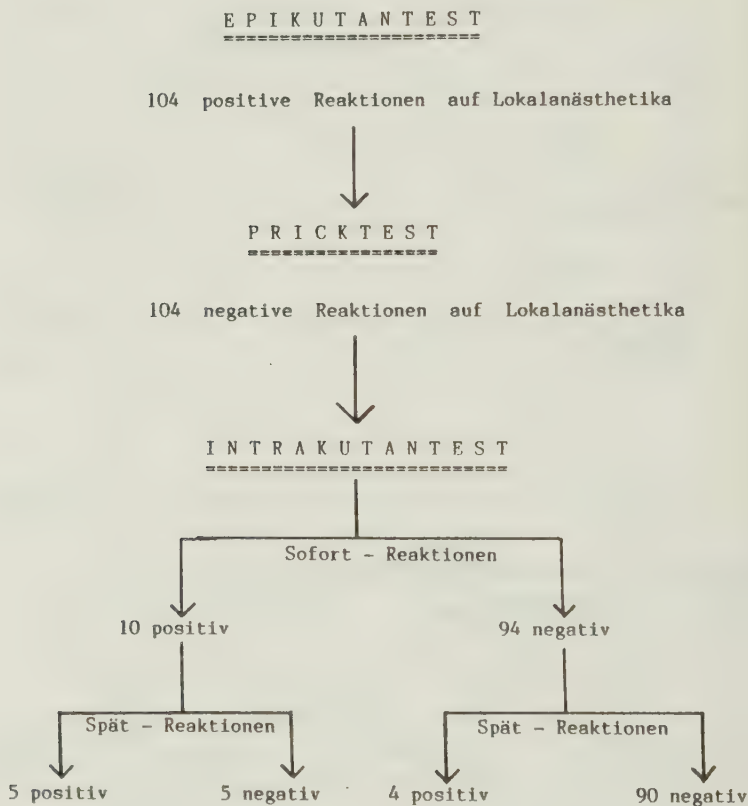
Tabelle 13: Positive Reaktionen auf Butanilicain
im Intrakutantest

	SPÄT-REAKTIONEN		GESAMT
	positiv	negativ	
positiv	0	3	3
SOFORT-REAKTIONEN			
negativ	0	101	101
GESAMT	0	104	104

Tabelle 14: Positive Reaktionen auf Procaïn oder Butanilicain
im Intrakutantest

	SPÄT-REAKTIONEN		GESAMT
	positiv	negativ	
positiv	5	5	10
SOFORT-REAKTIONEN			
negativ	4	90	94
GESAMT	9	95	104

Abbildung 4: Allergische Reaktionen auf Lokalanästhetika
im Epikutan- und Intrakutantest bei 104 Patienten
Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse



4. Diskussion

Lokalanästhetika gehören zu den am meisten verwendeten Pharmaka. Unerwünschte Nebenwirkungen treten im Vergleich zum häufigen Gebrauch von Lokalanästhetika relativ selten auf. Meist sind diese Unverträglichkeiten auf fehlerhafte Anwendung zurückzuführen.

Allergische Reaktionen treten wesentlich seltener auf, obwohl vielfach Nebenwirkungen von Lokalanästhetika als "Allergie" fehl-diagnostiziert werden. Oft handelt es sich aber dabei um toxische Wirkungen oder um psychogen ausgelöste Reaktionen, wie Erwartungsangst, Trauma der Operation und andere. In Tabelle 15 sind die verschiedenen Nebenwirkungen der Lokalanästhetika aufgeführt.

Die Unterscheidung zwischen allergischen und nicht allergischen Reaktionen ist von großer Bedeutung, da bei echt allergischen Reaktionen, insbesondere solchen vom Soforttyp, die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks nach Wiederverwendung desselben Präparates gegeben ist.

In der allergologischen Praxis begegnet man jedoch selten Patienten mit nachgewiesener allergischer Reaktion vom Soforttyp, meist handelt es sich um Pseudo-Allergien. Dagegen können mit dem Epikutantest echte Allergien im Sinne einer Kontaktsensibilisierung festgestellt werden (10).

Unbeantwortet blieb bislang die Frage, ob Patienten mit ekzematösen Kontaktreaktionen auf äußerlich, z.B. in Salben- oder Zäpfchenform, verabreichte Lokalanästhetika, auch bei Lokalanästhesie mit injizierbaren Präparaten dem Risiko einer allergischen Reaktion ausgesetzt sind.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welche praktischen Konsequenzen sich aus dem Nachweis einer Kontaktallergie im Hinblick auf die Lokalanästhesie ergeben.

Zu diesem Zweck untersuchten wir 104 Patienten, die von 1982 bis 1985 die Allergieambulanz der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München aufgesucht hatten.

Voraussetzung war eine positive Reaktion im Epikutanstandardtest

Tabelle 15: Nebenwirkungen von Lokalanästhetika
=====

- I. Pharmakologisch-toxische Reaktionen
(Überdosierung oder falsche Applikation)
 - 1. Zentral-nervöse Reaktionen
 - Stimulation
 - Depression
 - 2. Kardiovaskuläre Reaktionen
 - direkt am Herzen
 - peripher an den Gefäßen
 - 3. Operatives Trauma
 - 4. Methämoglobinbildung
 - 5. Zusatz von vasokonstriktorisch wirksamen Substanzen
- II. Allergische Reaktionen
 - 1. Reaktion vom Soforttyp
 - Anaphylaxie (wenn existent, dann extrem selten!)
 - 2. Reaktion vom Spättyp
 - Ekzem, Tuberkulintyp
 - 3. Allergische Reaktionen auf Konservierungsstoffe
- III. Pseudo-allergische Reaktionen
 - 1. Psychomotorische Reaktionen - Hyperventilation
 - 2. Vasovagale Synkope
 - 3. Stimulation des Sympathikus
 - endogene Adrenalinausschüttung

auf Cainemix, Benzocain oder beide Substanzen. Alle 104 Patienten wurden dann einem Prick- und Intrakutantest von sieben Lokalanästhetika unterzogen. Bei 63 Patienten wurden zusätzlich die Cainemix-Einzelsubstanzen getestet.

Ergebnisse des Epikutantests

Von den 104 ausgewählten Patienten reagierten sieben nur auf Benzocain, 34 nur auf Cainemix und 63 auf beide Substanzen.

Bei 63 Patienten wurde die Testung der Cainemix-Einzelsubstanzen durchgeführt, dabei zeigten elf Personen keine Reaktion mehr, 47 reagierten auf eine und fünf auf zwei der vier Substanzen. Die elf Patienten, die bei Testung der Einzelsubstanzen keine Reaktion zeigten, verteilen sich auf alle vier erfaßten Jahre; fünf Patienten, bei denen erst 1985 eine Kontaktallergie auf Cainemix festgestellt worden war, reagierten nicht bei der Testung der Einzelsubstanzen. Es handelt sich also nicht um eine Abnahme der Sensibilisierung im Laufe der Jahre. Erklären läßt sich dieser Effekt möglicherweise durch eine additive Wirkung der Einzelsubstanzen in der Allergenmischung.

40 der 63 Patienten, bei denen die Cainemix-Einzelsubstanzen getestet worden waren, reagierten auf Benzocain, einen Vertreter der Estergruppe. Nur vier der 40 Patienten reagierten auf eine zweite Substanz; drei davon auf Procain, einen weiteren Vertreter der Estergruppe, und einer auf Percain aus der Amidgruppe. Dies zeigt, daß eine kontaktallergische Reaktion auf einen Vertreter der Estergruppe, wie Benzocain, nicht mit einer Kreuzsensibilisierung auf die gesamte Klasse der Lokalanästhetika vom Estertyp gleichzusetzen ist. Im Gegenteil: Die Kreuzsensibilisierung auch innerhalb der Estergruppe scheint relativ gering zu sein. Benzocain stellt vielmehr ein spezifisches Allergen dar und nicht einen obligaten Marker für eine Estergruppenallergie.

Bei den Vertretern der Estergruppe treten im Epikutantest wesentlich häufiger als bei den Amiden Kontaktallergien auf. Als Abbau-

produkt der Substanzen vom Estertyp entsteht die p-Aminobenzoesäure, die ein hohes Sensibilisierungspotential besitzen soll. Es besteht somit theoretisch die Möglichkeit einer Kreuzreaktion mit weiteren parasubstituierten Substanzen, jedoch ist diese nach unseren Befunden als nicht sehr groß einzuschätzen. So zeigte sich bei der Epikutanstandardtestung zwar eine relativ hohe Sensibilisierungsrates gegen p-Phenylendiamin, jedoch nicht auf andere Parastoffe wie Parabene, PPD-Mix oder Mafenid (vgl. Tabelle 7, Seite 25).

Von 63 getesteten Patienten reagierten nur fünf auf Percain, einen Vertreter der Amidgruppe. Als mögliche Erklärung für das seltene Auftreten von Kontaktallergien bei Lokalanästhetika vom Amidtyp wurde das Fehlen der p-Aminobenzoesäure im Abbauweg der Amide herangezogen (40).

Zusammenfassend entfielen 78 % der Reaktionen im Epikutantest auf Vertreter der Estergruppe, 7 % auf Lokalanästhetika vom Amidtyp und 15 % nur auf die Mischung Cainemix. Von den Reaktionen auf Substanzen vom Estertyp entfielen wiederum 71 % auf Benzocain.

Ergebnisse des Pricktests

Im Pricktest wurde bei keinem der 104 Patienten eine Sofort- oder Spätreaktion festgestellt. Trotzdem wurde auf die Durchführung der Pricktestung wegen der theoretischen Möglichkeit einer anaphylaktoiden Reaktion im Intrakutantest bei hochgradig sensibilisierten Personen nicht verzichtet. Außerdem wären stark positive Reaktionen im Pricktest als Hinweis auf IgE-vermittelte Reaktionen zu fordern.

Ergebnisse des Intrakutantests

Im Intrakutantest zeigten 10 von 104 Patienten eine Sofort-Reaktion. Davon reagierten sieben nur auf Procain, einer nur auf Butanilicain und zwei auf beide Substanzen.

Fünf dieser zehn Patienten zeigten zusätzlich noch eine Spät-Reaktion. Vier weitere Personen wiesen nur eine Spät-Reaktion auf, sodaß Spät-Reaktionen bei insgesamt neun Probanden aufgetreten sind.

Bei einer Lokalanästhetikaallergie besteht also eine verwirrende Vielzahl individueller Reaktionsmuster. Bei positivem Ergebnis im Epikutantest kann es zu einer Sofort-Reaktion mit nachfolgend positiver oder negativer Spät-Reaktion im Intrakutantest kommen; ebenso könnten positive Spät-Reaktionen aber auch bei einer fehlenden Sofort-Reaktion im Intrakutantest auftreten. Schließlich kann es auch bei einer negativen Spättypreaktion im Epikutantest dennoch zu positiven Sofort-Reaktionen im Intrakutantest kommen (siehe unten).

Bei unserer Testung wurden sämtliche Spät-Reaktionen im Intrakutantest ausschließlich bei Procain beobachtet, ebenso die Mehrzahl der Sofort-Reaktionen. Procain ist ein Vertreter der Estergruppe, die ein bekanntes Sensibilisierungspotential besitzt. Es waren aber auch Reaktionen gegen einen Vertreter der Amidgruppe aufgetreten, gegen Butanilicain (Hostacain^R). Auf diese Substanz reagierten drei Patienten mit einer Sofort-Reaktion; bei den anderen Testlösungen aus der Amidgruppe waren keinerlei Reaktionen festzustellen.

Die Reaktionsstärken im Epikutantest bei den Patienten, die auch im Intrakutantest positive Reaktionen zeigten, unterschieden sich nicht von denen, die bei Patienten mit negativem Intrakutantest festgestellt worden waren. Es läßt sich also aus den Epikutanergebnissen kein Rückschluß auf eine Reaktion im Intrakutantest ziehen. Eine Patientin zeigte im Intrakutantest eine positive Sofort- und Spät-Reaktion, im Epikutantest aber nur eine schwach positive Spättypreaktion. Dagegen wies ein Proband im Epikutantest eine massive Kontaktsensibilisierung mit Vesikelbildung mit Cainemix und Benzo-

cain auf, der Intrakutantest fiel negativ aus.

Ebenso schließt ein negativer Epikutantest eine positive Reaktion bei intrakutaner Applikation nicht aus. Während der Vorbereitungszeit der vorliegenden Arbeit wurden von uns auch drei Patienten untersucht, die trotz positiver Reaktionen auf Procain, Butanilcain, Lidocain, Prilocain oder Carticain im Intrakutantest keinerlei Reaktionen im Epikutantest zeigten.

Für das Auftreten einer allergischen Reaktion gegen Lokalanästhetika scheint also die Applikationsweise eine bedeutende Rolle zu spielen. Eine Substanz kann bei epikutaner Anwendung eine ekzematöse kontaktallergische Reaktion bewirken, aber trotzdem bei intrakutaner Injektion keine Entzündungsreaktion hervorrufen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Umgehung der Langerhanszellen bei der Injektion, denn diese Zellen spielen möglicherweise eine entscheidende Rolle bei der Antigenpräsentation. Ihre Lokalisation in der Epidermis könnte die bevorzugte Entstehung einer allergischen Reaktion nach epikutaner Applikation des Allergens erklären (63).

Testkonzentrationen

Bei der Intrakutantestung mit unverdünnten Lokalanästhetika, insbesondere mit Procain, muß die Möglichkeit toxischer Reaktionen beachtet werden. So zeigte sich bei 41 Patienten eine "fraglich positive" Sofortreaktion im Intrakutantest, wobei die Probanden nur auf die unverdünnten Lokalanästhetika reagierten, nicht aber auf die 1:10 verdünnten Lösungen. Diese Testreaktionen sind unseres Erachtens als toxisch anzusehen, und wurden deshalb bei der Besprechung der positiven Reaktionen nicht berücksichtigt. Andererseits traten Spät-Reaktionen nur bei der Verwendung konzentrierter Testlösungen auf; die 1:10 Verdünnung war immer negativ.

Somit müssen bei der Intrakutantestung von Lokalanästhetika zunächst konzentrierte Testlösungen verwendet werden, um die Spät-Reaktionen zu erfassen. Zum Ausschluß falsch positiver

toxischer Reaktionen ist eine Nachtestung der positiven Sofort-Reaktionen mit verdünnten Lösungen unbedingt zu fordern.

Die seltenen positiven Reaktionen auf Butanilicain sind nicht genau zu erklären; sie sind jedenfalls nicht auf den Konservierungsstoff p-Hydroxy-benzoesäure-methylester zurückzuführen, da jenes Konservierungsmittel auch in Ultracain^R (Carticain) enthalten ist, das immer negative Ergebnisse zeigte.

Zusammenfassend ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Epikutantest

Im Epikutantest entfielen 78 % der Reaktionen auf Lokalanästhetika vom Estertyp, nur 7 % auf die Vertreter der Amide.

15 % entfielen nur auf Cainemix, wobei bei diesen Patienten eine Testung der Einzelsubstanzen nur negative Reaktionen ergab.

71 % der Reaktionen auf Lokalanästhetika vom Estertyp entfielen auf Benzocain.

2. Intrakutantest

10 % der Patienten zeigten eine Sofort-Reaktion; davon entfielen 70 % nur auf Procain, 10 % nur auf Butanilicain und 20 % auf beide Substanzen.

87 % wiesen eine Spät-Reaktion auf, davon 56 % mit positiver und 44 % mit negativer Sofort-Reaktion.

Sämtliche Spät-Reaktionen wurden mit Procain festgestellt.

Schlußfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Relevanz positiver Epikutanteste in Bezug auf das Risiko einer allergischen Reaktion nach der Injektion von Lokalanästhetika untersucht. Trotz nachgewiesener Kontaktallergie scheint das Risiko einer allergischen Reaktion bei der intrakutanen Injektion des Allergens sehr niedrig. Für die Praxis wichtig wäre aber der Ausschluß allergischer Reaktionen bei subkutaner Injektion, wobei die Durchführung eines subkutanen

Provokationstestes zu fordern wäre. Dies wird Gegenstand weiterer Studien sein.

Bei bekannter positiver Spättypreaktion im Epikutantest betrug die Häufigkeit positiver intrakutaner Reaktionen 13,5 %, wovon 10 % Sofort-Reaktionen waren.

81 % der positiven Reaktionen im Intrakutantest entfielen auf Procain, einen Vertreter der Estergruppe, die restlichen entfielen auf das Amid Butanilicain.

Bei Patienten mit positiven Reaktionen auf Lokalanästhetika im Epikutantest sollten deshalb für die Lokalanästhesie vorzugsweise Substanzen vom Amidtyp, mit Ausnahme von Butanilicain, verwendet werden. Bei den übrigen Amiden fanden wir bei unseren Patienten keine einzige Reaktion.

Sollten Präparate vom Estertyp zur Anwendung kommen, so ist das Risiko einer intrakutanen Reaktion von 12,5 % zwar relativ gering; eine vorherige Allergietestung dieser Substanzen wäre aber zu empfehlen.

Das Vorgehen bei Patienten mit anamnestisch bekannten anaphylaktoiden Reaktionen auf Lokalanästhetika bzw. dem Nachweis positiver Sofort-Reaktionen bei der Prick- und Intrakutantestung muß selbstverständlich anderen Grundsätzen folgen, die an anderer Stelle ausführlich dargelegt wurden. (55)

5. Literaturübersicht

In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte über Unverträglichkeitsreaktionen nach Lokalanästhesie.

Alle Autoren sind sich einig, daß es eine Vielzahl an unerwünschten Nebenwirkungen der Lokalanästhetika gibt, von denen die anaphylaktoiden Reaktionen besonders dramatisch sind; allerdings sind diese selten allergischen Ursprungs, vielmehr handelt es sich dabei um pseudo-allergische Reaktionen. (26, 55)

Dennoch werden diese Reaktionen oft als "Allergie" fehl-diagnostiziert, was mit vielen Nachteilen für die Patienten bei erforderlichen kleineren operativen Eingriffen verbunden ist (28).

Daneben sollte berücksichtigt werden, daß nicht alle Nebenwirkungen auf die anästhetisch wirksame Substanz zurückzuführen sind, sondern auch Zusatzstoffe wie Vasokonstringentien, wirkungssteigernde Adjuvantien und Konservierungsmittel unerwünschte Wirkungen entfalten können (1, 2).

Als Vasokonstringens wird häufig Adrenalin verwendet. Dieses bewirkt eine Verlängerung der Analgesie durch verminderte Durchblutung, wodurch auch eine bessere Übersicht im Operationsgebiet gegeben ist. Der Zusatz von Adrenalin ist bei Anwendung der Lokalanästhetika im Bereich der Akren kontraindiziert, da es dort sonst zu Nekrosen kommen kann (1, 2). Das Adrenalin kann zu Angstzuständen, Tremor, Tachykardie und Hochdruck führen. Diese können ebenso infolge einer endogenen Adrenalinausschüttung bei ängstlichen Patienten auftreten (28, 59).

Der Zusatz von Kaliumionen bewirkt eine Wirkungssteigerung, soll aber zu postoperativen Schwellungen und Ödemen führen (1, 2).

Einige Unverträglichkeitsreaktionen können auch dem Konservierungsmittel - zum Beispiel Methylparaben, Propylparaben, p-Hydroxybenzoesäure-methylester - zugerechnet werden (20, 38). Diese Substanzen sind ebenfalls Derivate der p-Aminobenzoesäure, wie auch die Lokalanästhetika vom Estertyp (57). So wird in der Literatur über Unverträglichkeiten nach Anwendung von Xylocain^R berichtet, die meist nicht auf das Lidocain, sondern auf das Methylparaben zurückzuführen sind (42).

Parabene sind häufig in dermatologischen Externa und Kosmetika als Konservierungsstoff enthalten (69). Durch häufige Anwendung solcher Präparate kann eine Sensibilisierung zustande kommen.

In der Literatur besteht Einigkeit darüber, daß echte allergische Reaktionen gegen Lokalanästhetika in den meisten Fällen gegen die Vertreter der Estergruppe gerichtet sind. Dabei stellt die Kontaktallergie die häufigste Form dar (28), die besonders bei Personen

auftritt, die beruflichen Umgang mit Lokalanästhetika haben - wie Ärzte, Zahnärzte und ärztliches Hilfspersonal. Es finden sich in der Literatur vor allem Hinweise auf ekzematöse Reaktionen nach Oberflächenanästhesie mit Benzocain, Tetracain und Procain (3, 18). Aber auch nach Infiltration von Procain kam es in einigen Fällen zu Unverträglichkeitsreaktionen, die sich meist in Form von Ödemen zeigten (7, 60, 61), und oft auf eine Sensibilisierung durch Anwendung von Procain-Penicillin zurückzuführen waren (61).

Einige Autoren berichten auch über unerwünschte Nebenwirkungen von Lokalanästhetika aus der Amidgruppe, wobei betont wird, daß Allergien bei diesen Substanzen selten sind. Unverträglichkeitsreaktionen - leichte Ohnmachtsanfälle, Bronchospasmus, Nekrosen - nach Injektion von Lidocain (22, 26, 39), Prilocain (16, 24, 25, 26), Mepivacain (16, 22, 23) und Bupivacain (24, 25, 26) wurden berichtet. Diese Reaktionen waren jedoch meist toxisch bedingt. Es gibt jedoch verschiedentlich Hinweise auf eine Allergie vom Spättyp nach oberflächlicher Anwendung von Lidocain in Sonnenschutzpräparaten oder Hämorrhoidalzäpfchen. Dies zeigt wiederum die höhere Sensibilisierungsgefahr bei oberflächlicher Applikation der Lokalanästhetika (20, 33, 62, 65, 66).

Verschiedene Autoren stellten sich die Frage, welche Methoden zum Nachweis einer Allergie auf Lokalanästhetika angewendet werden sollten.

Aldrete und Johnson (7) untersuchten 1970 die Aussagekraft von Hauttests an 60 anästhetisierten Personen, bei denen keinerlei Allergien bekannt waren und bei elf Patienten mit vorangegangenen Unverträglichkeitsreaktionen auf Lokalanästhetika, die als Allergie diagnostiziert worden waren. Die Patienten zeigten bei der Durchführung eines Intrakutantests während einer Spinalanästhesie nur bei Vertretern der Estergruppe und dabei vermehrt bei Tetracain positive Reaktionen. Jedoch waren die Reaktionen während der Anästhesie wesentlich häufiger als nachher. Bei den Patienten mit anamnestisch bekannten "allergischen" Reaktionen wurden auch meist positive Intrakutanteste bei Vertretern vom Estertyp registriert. Ein

Patient reagierte auf Lidocain, jedoch konnte diese Reaktion auf das Konservierungsmittel Methylparaben zurückgeführt werden.

Aldrete und Johnson kamen zu dem Schluß, daß jedem Patienten jedes Lokalanästhetikum, bei dem sich im Intrakutantest keinerlei Reaktion gezeigt hat, injiziert werden kann, ohne daß dadurch eine allergische Reaktion befürchtet werden muß.

In einer weiteren Untersuchung führten Aldrete und Johnson Intrakutantestungen durch und bestätigten die immunologische Natur der positiven Reaktionen durch positive Prausnitz-Küstner-Reaktionen (7).

1971 untersuchten Aldrete und O'Higgins (5) 27 Patienten im Alter von 9 bis 72 Jahren mit bekannter "Allergie" auf ein oder mehrere Lokalanästhetika. Sie führten zunächst eine genaue Befragung der Patienten über die vorangegangene "allergische" Reaktion durch. Anschließend wurde bei allen Personen ein Intrakutan- und ein Provokationstest, bei 19 Patienten zusätzlich ein Prausnitz-Küstner-Test durchgeführt, wodurch die Mehrzahl der Reaktionen im Intrakutantest bestätigt wurde. Um eine Allergie gegen ein Lokalanästhetikum sicher auszuschließen, empfehlen Aldrete und O'Higgins die Durchführung eines Provokationstests. Ein Epikutantest gibt keine sichere Auskunft über eine mögliche Allergie bei Injektion eines Lokalanästhetikums.

Incaudo und Mitarbeiter führten 1978 eine Testreihe mit 71 Patienten, die alle eine angebliche Allergie gegen Lokalanästhetika besaßen, durch (37). Es wurde zunächst eine genaue Anamnese der früheren Unverträglichkeiten erhoben. Anschließend wurde ein Intrakutantest und - falls nötig - ein Provokationstest durchgeführt. Incaudo und Mitarbeiter gelangten zu dem Ergebnis, daß zunächst die anamnestische Untersuchung sehr wichtig ist, um die Substanz herauszufinden, bei der einmal Unverträglichkeiten aufgetreten sind. Bei der Intrakutantestung besteht die Gefahr falsch positiver Reaktionen. Um ein sicheres Lokalanästhetikum für einen Patienten zu finden, wird die Provokationstestung empfohlen, allerdings nur nach sorgfältiger Auswahl der Substanz und genauer Aufklärung des Patienten.

DeShazo und Nelson (27) kamen 1979 bei der Untersuchung von 90 Patienten zu dem Ergebnis, daß Prick- und Intrakutantests mit verdünnten und unverdünnten Lösungen der Lokalanästhetika geeignet sind, um eine Allergie zu diagnostizieren. Jedoch sehen auch sie die Gefahr falsch positiver Reaktionen bei Testung der unverdünnten Substanzen. Um die Diagnose endgültig zu sichern, bleibt die subkutane Provokation.

Auch Schatz (58) stimmt mit DeShazo und Nelson überein, daß die Durchführung eines Intrakutantests hilfreich für die Diagnose einer Allergie auf Lokalanästhetika ist. Jedoch sollte die Auswahl der Testsubstanzen unter strengen Gesichtspunkten erfolgen, um systemische Reaktionen bei der Testung zu vermeiden. Es sollte nach Meinung von Schatz kein Lokalanästhetikum intrakutan getestet werden, gegen das früher bereits einmal eine allergische Reaktion aufgetreten ist. Um ein sicheres Mittel für einen Patienten zu finden, empfiehlt auch Schatz die Durchführung eines Provokationstests. Zu den gleichen Ergebnissen gelangt auch Bateman (12).

Demgegenüber sind Fisher und Pennington (30) der Meinung, daß positive Ergebnisse im Intrakutantest, die mit hohen Verdünnungen erzielt wurden, genügen, um zwischen einem sicheren und einem unsicheren Lokalanästhetikum zu unterscheiden.

In einer weiteren Untersuchung von Sidon und Aldrete (60) konnte die Aussagekraft des Intrakutantests zur Feststellung eines Lokalanästhetikums, das von dem Patienten auch bestimmt vertragen wird, demonstriert werden.

Kahn, Aldrete und Ryan (39) stellten sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen Sofort- und Spättypreaktionen gibt und wie die jeweiligen Reaktionen durch einen Allergietest nachgewiesen werden können. Sie testeten acht Patienten, die im Intrakutantest positive Sofort-Reaktionen aufwiesen, epikutan. Sie kamen zu dem Schluß, daß kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Reaktionstypen besteht und folgerten daraus, daß ein Patient eine Substanz, gegen die er nach Injektion eine Sofort-Reaktion aufweist, bei

oberflächlicher Anwendung dennoch gut vertragen kann.

In der Literatur finden sich sonst keine Hinweise über Untersuchungen, die das Auftreten allergischer Reaktionen auf Lokalanästhetika bei verschiedenen Applikationsarten analysieren und den Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen allergischen Reaktionsmechanismen erforschen.

Solche Untersuchungen wurden bislang vorwiegend bei Penicillinallergien durchgeführt. Obwohl auch bei Penicillin sämtliche Formen allergischer Reaktionen beobachtet werden (63), konnte auch hier kein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Reaktionstypen gefunden werden.

Auch mit dieser Arbeit konnte eine Allergie vom Soforttyp bei Patienten mit positiven Epikutantestergebnissen bei Lokalanästhetika nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die durchgeführten Pricktestungen waren alle negativ und bei den positiven Intrakutantestreaktionen besteht die Gefahr falsch positiver Ergebnisse. Daher ist auch von uns noch die Durchführung einer subkutanen Provokation zu fordern. Nun gibt es aber dennoch Patienten, die auf nahezu alle Lokalanästhetika mit unterschiedlich intensiver Symptomatik reagieren, oft auch auf eine Blindprovokation mit Placebo. Hier ist das Verfahren der "reversen Placebo-Provokation" zu fordern (55), wobei den Patienten nach einer Placebo-Provokation Verum verabreicht wird mit der Etikettierung eines Placebos. Dies ist ein wichtiges Verfahren zur Feststellung pseudoallergischer Reaktionen auf Lokalanästhetika, die neurogen-psychischen Ursprungs sind, und die im Intrakutantest nicht von echt allergischen Reaktionen unterschieden werden können.

6. Zusammenfassung

Bei 104 Patienten mit positiven Epikutantestreaktionen auf Lokalanästhetika wurden Prick- und Intrakutanteste mit sieben Lokalanästhetika durchgeführt. Bei 63 Patienten wurde noch eine Epikutantestung mit den Einzelsubstanzen der Cainemix-Mischung durchgeführt.

Bei der Aufschlüsselung der verschiedenen Lokalanästhetika aus dem Cainemix fanden sich bei 40 Patienten positive Reaktionen auf Benzocain, 9 auf Amethocain, 3 auf Procain und 5 auf Percain, den einzigen Vertreter der Amidgruppe.

Sämtliche Prick-Testungen waren negativ. Im Intrakutantest reagierten 14 Patienten (entspricht 13 %) positiv; 10 Patienten zeigten eine Sofort-Reaktion (davon wiesen 5 zusätzlich eine Spät-Reaktion auf) und 4 nur eine Spät-Reaktion.

11 Reaktionen entfielen dabei auf Procain, einen Vertreter der Estergruppe, eine auf Butanilicain und zwei auf beide Substanzen. Mit Procain wurden sowohl Sofort- als auch Spät-Reaktionen, mit Butanilicain nur Sofort-Reaktionen beobachtet.

Sollte bei einem Patienten mit bekannter Allergie im Epikutantest ein Lokalanästhetikum angewendet werden, sind nach diesen vorläufigen Ergebnissen Amide, außer Butanilicain, zu empfehlen.

Bei entsprechendem Verdacht sollte das Risiko einer anaphylaktoiden Reaktion durch eine subkutane Provokationstestung beurteilt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Adriani J.:
Reactions to local anesthetics
J.A.M.A. 196: 405 - 408, 1966
2. Adriani J.:
Etiology and management of adverse reactions to local anesthetics
Int Anesthesiol Clin 10: 127 - 151, 1972
3. Adriani J., Campbell D.:
Fatalities following topical application of local anesthetics to mucuous membranes
J.A.M.A. 162: 1527 - 1530, 1956
4. Adriani J., Zepernick R.:
Some recent studies on the clinical pharmacology of local anesthetics of practical significance
Ann Surg 158: 666 - 671, 1963
5. Aldrete J.A., O'Higgins J.W.:
Evaluation of patients with history of allergy to local anesthetic drugs
South Med J 64: 1118 -1121, 1971
6. Aldrete J.A., Johnson D.A.:
Evaluation of intracutaneous testing for investigation of allergy to local anesthetic agents
Anesth Analg (Cleve) 49: 173 - 183, 1970
7. Aldrete J.A., Johnson D.A.:
Allergy to local anesthetics
J.A.M.A. 207: 356 -357, 1969
8. Auterhoff H.:
Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie
10. Auflage
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1980
9. Bandmann H.J., Dohn W.:
Die Epicutantestung
1. Auflage
Bergmann Verlag, München, 1967

10. Bandmann H.J., Fregert S.:
Epikutantestung, Einführung in die Praxis
2. Auflage
Springer Verlag, Berlin, 1982

11. Barnard D.P.:
Evaluation of adverse reactions to local anaesthetics:
A survey of the literature and a report of clinical
investigation
J Dent Ass S Afr 31: 241 - 247, 1976

12. Bateman P.P.:
Multiple allergy to local anaesthetics including Prilocaine
Med J Aust 2: 449 - 450, 1974

13. Bianchini F., Corbitta D.:
Der große Heilpflanzenatlas
1. Auflage
BLV Verlagsgesellschaft, München, Bern, Wien, 1978

14. Bickers D.R.:
Clinical pharmacology of skin disease
1st edition
Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1984

15. Braun H.:
Heilpflanzen-Lexikon für Ärzte und Apotheker
1. Auflage
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1968

16. Brown D.T., Beamish D., Wildsmith J.A.W.:
Allergic reaction to an amide local anaesthetic
Br J Anaesth 53: 435 - 437, 1981

17. Coombs R.R.A., Gell P.G.H.:
The classification of allergic reactions underlying disease
In: "Clinical aspects of immunology" (Gell P.G.H., Coombs R.R.A.
editors), p 317, Davis Co., Philadelphia 1963

18. Cronin E.:
Contact dermatitis
1st edition
Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1980

19. Covino B.G.:
Local Anaesthesia
N Engl J Med 286: 975 - 983, 1972

20. De Corres L.F.:
Dermatitis from lignocaine
Contact Dermatitis 2: 114 - 115, 1985
21. DeJong R.:
Toxic effects of local anesthetics
J.A.M.A. 239: 1166 - 1168, 1978
22. Descotes J.:
Local anesthetics
In: Dukes M.N.G., ed.: Side effects of drugs annual 5
Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1981
23. Descotes J.:
Local anesthetics
In: Dukes M.N.G., ed.: Side effects of drugs annual 6
Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1982
24. Descotes J.:
Local anesthetics
In: Dukes M.N.G., ed.: Side effects of drugs annual 7
Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1983
25. Descotes J.:
Local anesthetics
In: Dukes M.N.G., ed.: Side effects of drugs annual 8
Elsevier, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1984
26. Descotes J.:
Local anesthetics
In: Dukes M.N.G., ed.: Side effects of drugs annual 9
Elsevier, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1985
27. DeShazo R.D., Nelson H.S.:
An approach to the patient with a history of local
anesthetic hypersensitivity: Experience with 90 patients
J Allergy Clin Immunol 63: 387 - 394, 1979
28. DeSwarte R.D.:
Drug allergy
In: Patterson R., ed.: Allergic diseases:
Diagnosis and management
2nd edition, pp 393 - 494
J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Toronto, 1980

29. Dudziak R.:
Lehrbuch der Anästhesiologie
1. Auflage
Schattauer Verlag, Stuttgart, 1980

30. Fisher M., Pennington J.C.:
Allergy to local anesthesia
Br J Anaesth 54: 893 - 894, 1982

31. Forth W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
4. Auflage
Wissenschaftlicher Verlag, Mannheim, Wien, Zürich, 1983

32. Fregert S.:
Manual of contact dermatitis
2nd edition
Munksgaard, Copenhagen, 1981

33. Fregert S., Tegner E., Thelin I.:
Contact allergy to lidocaine
Contact Dermatitis 5: 185 - 188, 1979

34. Gell P.G.H., Coombs R.R.A., eds.:
Clinical aspects of immunology
2nd edition
Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1968

35. Goodman L.S., Gilman A.:
The pharmacological basis of therapeutics
6th edition
Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 1980

36. Halpern B.:
Die Allergie
1. Auflage
Deutsche Verlagsanstalt, Stuttgart, 1975

37. Incaudo G., Schatz M., Patterson R., Rosenberg M.,
Yamamoto F., Hamburger R.N.:
Administration of local anesthetics to patients with a
history of prior adverse reaction
J Allergy Clin Immunol 61: 339 - 345, 1978

38. Jick H.:
Adverse drug reactions: The magnitude of the problem
J Allergy Clin Immunol 74: 555 - 557, 1984
39. Kahn G., Aldrete J.A., Ryan S.C.:
A comparison of dermal sensitivity to preservative and
local anesthetic drugs
Ann Allergy 29: 480 - 482, 1971
40. Kuschinsky G., Lüllmann H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
10. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1984
41. Löfström B.:
Aspects of the pharmacology of local anesthetic agents
Br J Anaesth 42: 194 - 206, 1970
42. Luebke N.H., Walker J.A.:
Discussion of sensitivity to preservatives in anesthetics
J.A.D.A. 97: 656 - 657, 1978
43. Lunn J.N.:
Anaesthesie
1. Auflage
UTB Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1984
44. Meyer M., Schädlich M.:
Allgemeine Anästhesie
1. Auflage
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1983
45. Nagel J.E.:
Paraben allergy
J.A.M.A. 237: 1594 - 1595, 1977
46. Nordwall C.:
Toxic and allergic reactions to local anesthetics
Acta Derm Venereol 46: 352, 1966
47. Nurse D.S., Rosner S.A.:
Contact dermatitis due to lignocaine
Contact Dermatitis 9: 513, 1983

48. Parker C.W.:
Drug allergy (First of three parts)
N Engl J Med 292: 511 - 514, 1975
49. Parker C.W.:
Drug allergy (Second of three parts)
N Engl J Med 292: 732 - 736, 1975
50. Patterson R., ed.:
Allergic diseases: Diagnosis and management
2nd edition
J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Toronto, 1980
51. Pschyrembel
Klinisches Wörterbuch
255. Auflage
De Gruyter, Berlin, New York, 1986
52. Rajka G.:
Über Lidocain - Allergie
Allergie und Asthma 7: 237 - 240, 1961
53. Reidenberg M.M.:
Registry of adverse drug reactions
J.A.M.A. 203: 31 - 34, 1968
54. Ring J.:
Angewandte Allergologie
1. Auflage
Medizin Verlag, München, 1983
55. Ring J.:
Pseudo-allergische Arzneimittelreaktionen:
Überlegungen zur Pathophysiologie, Klinik und Diagnostik am
Beispiel von Röntgenkontrastmitteln und Lokalanästhetika
Allergologie 8: 342 - 350, 1985
56. Sadove M.S., Wyant G.M., Gittelson L.A., Kretchmer H.E.:
Classification and management of reactions to local
anesthetic agents
J.A.M.A. 148: 17 - 22, 1952

57. Schamberg I.L.:
Allergic contact dermatitis to methyl and propyl paraben
Arch Dermatol 95: 626 - 628, 1967
58. Schatz M.:
Skin testing and incremental challenge in the evaluation
of adverse reactions to local anesthetics
J Allergy Clin Immunol 74: 606 - 616, 1984
59. Schwartz H.J., Sher T.H.:
Bisulfite sensitivity manifesting as allergy to local
dental anaesthesia
J Allergy Clin Immunol 79: 525 - 527, 1985
60. Sidon M.A., Aldrete J.A.:
A patient with multiple allergies:
What anesthetic to use?
J.A.D.A. 82: 366 - 368, 1971
61. Siegal S.:
Local allergic edema induced by injected procaine
J Allergy 29: 329 - 335, 1958
62. Soesman-van Waadenoden Kernekamp A., Van Ketel W.G.:
Contact allergy to lidocaine
Contact Dermatitis 5: 403, 1979
63. Sheffer A.L., Pennoyer D.S.:
Management of adverse drug reactions
J Allergy Clin Immunol 74: 580 - 588, 1984
64. Stingl G., Wolff K.:
The Langerhans Cell
In: Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K., Freedberg I.M.,
Austen K.F., eds.: Update: Dermatology in General Medicine
McGraw-Hill Book Company, New York, 1983
65. Turner T.W.:
Contact dermatitis due to lignocaine
Contact Dermatitis 3: 210 - 211, 1977

66. Van Ketel W.G.:
Contact allergy to different antihaemorrhoidal anaesthetics
Contact Dermatitis 9: 512 . 513, 1983
67. Verrill P.J.:
Adverse reactions to local anaesthetics and
vasoconstrictor drugs
Practitioner 214: 380 - 387, 1975
68. Weis K.H.:
Narkosepraxis
Aktuelles Wissen Hoechst
Reihe Anästhesiologie
Hoechst AG, Frankfurt/Main, 1980
69. Wuepper K.D.:
Paraben contact dermatitis
J.A.M.A. 202: 579 - 581, 1967

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr.Dr.h.c. O. Braun-Falco für die Arbeitsmöglichkeit in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Th. Ruzicka für die Überlassung des Themas und für seine wertvolle Hilfe bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr.Dr. J. Ring danke ich für seine stets freundliche Unterstützung und die kritische Durchsicht der Arbeit.

Ferner danke ich allen Mitarbeitern der Allergie-Ambulanz.

Lebenslauf

Am 24. November 1960 wurde ich, Monika Gerstmeier, als zweites Kind des Spinnereimeisters Jakob Gerstmeier und seiner Frau Margarete, geb. Brandmaier, in Kolbermoor geboren.

Nach vierjähriger Grundschule in Kolbermoor besuchte ich von September 1971 bis Juli 1977 das Karolinengymnasium in Rosenheim, von September 1977 bis Juni 1980 das Gymnasium in Bad Aibling, wo ich am 27. Juni 1980 das Abitur bestand.

Das Zahnmedizinstudium begann ich im Sommersemester 1982 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im Sommersemester 1987 legte ich mein Staatsexamen ab. Die Approbation als Zahnärztin wurde mir am 4. August 1987 erteilt.

